·论著·

肠道微生物群对代谢综合征的遗传预测因果效应研究

罗秀[1]，麻钊丽[1]，黄梦宇[1]，任茜[2*]

1.730000 甘肃省兰州市，兰州大学第一临床医学院
2.730000 甘肃省兰州市，兰州大学第一医院消化科
*通信作者：任茜，教授/主任医师；E-mail：Ldyy_renqian@lzu.edu.cn

【摘要】 **背景** 许多观察性研究发现肠道微生物群与代谢综合征（MetS）及组成部分存在相关关系。但两者之间的因果关系尚不明确。**目的** 本研究旨在推测肠道微生物群与 MetS 及组成部分之间的双向因果关系。**方法** 从 MiBioGen 获得肠道微生物群相关的单核苷酸多态性，在英国生物样本库、Complex Trait Genetics（CTG）和其他联盟研究中获得了 MetS 及其组成部分的汇总统计数据，进行了双向两样本孟德尔随机化分析，以评估之间的因果关系。除此之外，也进行了一系列敏感性分析验证孟德尔随机化分析结果的稳健性。为了获得更严格的因果关系解释，还使用了 Bonferroni 校正检验肠道菌群和 MetS 之间因果关系的强度。**结果** 逆方差加权估计结果表明，双歧杆菌（*Bifidobacteriaceae*）（*OR*=0.96，95%*CI*=0.93-0.98，*P*=1.49E-03）与 MetS 有明显的负向因果关系。部分肠道菌群与腰围之间存在明显的正向因果关系，如疟原菌纲（*class.Melainabacteria*）（*OR*=1.02，95%*CI*=1.01-1.03，*P*=1.90E-03）、胃气单胞菌目（*order.Gastranaerophilales*）（*OR*=1.02，95%*CI*=1.01-1.03，*P*=1.61E-03）、NB1n 目（*order.NB1n*）（*OR*=1.02，95%*CI*=1.01-1.03，*P*=2.00E-03）和哈利优杆菌属（*genus.Eubacteriumhalliigroup*）（*OR*=1.03，95%*CI*=1.01-1.04，*P*=6.97E-04）等。但是反向孟德尔随机化分析不支持两者之间的因果关系。敏感性分析表明不存在异质性或水平多效性。**结论** 这项双向孟德尔随机化研究提供了肠道微生物群对 MetS 及组成部分有明显的因果关系证据，但是不支持反向因果关系。这个发现为 MetS 的防治提供了新的思路。未来仍需要进一步的随机对照实验来阐明益生菌等微生物制剂对 MetS 的作用关系。

【关键词】 肠道微生物群；代谢综合征；孟德尔随机化；因果关系
【中图分类号】 R 378.2 R 589 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0327

A Study of the Causal Effect of Gut Microbiota on Genetic Prediction of Metabolic Syndrome

LUO Xiu[1]，*MA Zhaoli*[1]，*HUANG Mengyu*[1]，*REN Qian*[2*]
1.The First Clinical Medical College，Lanzhou University，Lanzhou 730000，China
2.Department of Gastroenterology，the First Hospital of Lanzhou University，Lanzhou 730000，China
**Corresponding author：REN Qian，Professor/Chief physician；E-mail：Ldyy_renqian@lzu.edu.cn*

【Abstract】 **Background** Many observational studies have found an association between the gut microbiome and metabolic syndrome（MetS） and its components，but the causal relationship between them is not yet clear. **Objective** To hypothesize a bidirectional causal relationship between the gut microbiota and the MetS and its components. **Methods** We obtained gut microbiota-associated single nucleotide polymorphisms from MiBioGen，obtained summary statistics of MetS and its components in the UK Biobank，Complex Trait Genetics（CTG），and other consortiums studies，and performed bidirectional two-sample Mendelian randomization analyses to assess the relationship between causal relationships. In addition to this，a series of sensitivity analyses were performed to verify the robustness of the Mendelian randomization analysis results. To obtain a more rigorous causal interpretation，we also used a Bonferroni correction to test the strength of the causal relationship between gut microbiota and MetS. **Results** Inverse variance weighted estimation showed that *Bifidobacteriaceae*（*OR*=0.96，95%*CI*=0.93-0.98，*P*=1.49E-03）had a significant negative causal relationship with MetS. There was a significant positive causal relationship

基金项目：甘肃省科技厅自然科学基金项目（21JR7RA381）；甘肃省卫生健康行业科研项目（临床）（GSWSKY2020-07）
引用本文：罗秀，麻钊丽，黄梦宇，等. 肠道微生物群对代谢综合征的遗传预测因果效应研究[J]. 中国全科医学，2025. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0327.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］
LUO X，MA Z L，HUANG M Y，et al. A study of the causal effect of gut microbiota on genetic prediction of metabolic syndrome［J］. Chinese General Practice，2025.［Epub ahead of print］.

between some gut microbiota and waist circumference, such as *class.Melainabacteria* (*OR*=1.02, 95%*CI*=1.01-1.03, *P*=1.90E-03), *order.Gastranaerophilales* (*OR*=1.02, 95%*CI*=1.01-1.03, *P*=1.61E-03), *order.NB1n* (*OR*=1.02, 95%*CI*=1.01-1.03, *P*=2.00E-03), and *genus.Eubacteriumhalliigroup* (*OR*=1.03, 95%*CI*=1.01-1.04, *P*=6.97E-04), among others . However, inverse Mendelian randomization analysis did not support a causal relationship. Sensitivity analyses showed no heterogeneity or horizontal pleiotropy. **Conclusion** This bidirectional Mendelian randomization study provides evidence of a clear causal relationship of gut microbiota on MetS and components, but does not support reverse causality. This finding provides new ideas for the management of MetS. Further randomized controlled trials are still needed in the future to elucidate the relationship between the effects of microbial agents such as probiotics on MetS.

【Key words】 Gut microbiota; Metabolic syndrome; Mendelian randomization; Causal relationship

代谢综合征（metabolic syndrome，MetS）被 WHO 定义为存在以下 5 种症状中的 3 种，包括空腹血糖（fasting glucose，FG）升高，高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol，HDL-C）降低，高血压（high blood pressure，HBP），三酰甘油（triglyceride，TG）升高和腰围（waist circumference，WC）增加[1]。据估计，在世界范围内约有 1/4 的人口符合 MetS 的诊断标准，即有超 10 亿人患有 MetS[2-3]。MetS 是一种高患病率的全球性疾病，是严重影响人类生命健康的心脏代谢风险因素，其会促进心血管疾病、2 型糖尿病、卒中，甚至癌症等疾病的发生[4]。因此，研究 MetS 的风险因素并加以采取措施对于预防和管理心血管疾病有重要作用。

肠道微生物群在近年来受到越来越多的关注。肠道微生物群已经证明通过“脑－肠轴”“肺－肠轴”“肠－肝轴”“脑－肾－肠轴”和“肠－肝－肾轴”等与多种疾病的发生发展密切相关[5-6]。研究证明肠道菌群参与 2 型糖尿病、肥胖、心脏代谢疾病、非酒精性肝病、营养不良等代谢性疾病的发病[7]。这些功能可能是菌群代谢产生的多种具有生物活性的代谢物由门静脉到达外周循环系统，后作为底物或信号分子而发挥作用[1]。与疾病表型相关的代谢物现在可以通过多种质谱或组学技术检测，从而对微生物、代谢物和宿主表型进行综合分析，进而确定潜在的发病机制[8]。有观察性研究发现 MetS 的许多风险因素是通过改变肠道微生物群落的组成导致 MetS 的发生，这说明其中可能存在潜在的治疗靶点[9]。如昼夜节律紊乱的生活方式扰乱了宿主的新陈代谢、能量平衡、氧化应激等途径，破坏了宿主肠道微生物群的组成，从而对 MetS 产生正面和负面影响[10]。有研究将接受抗生素治疗的志愿者粪便样本移植到无菌小鼠中，改善了高脂饮食中肥胖和糖尿病倾向的 C57BL/6J 小鼠的葡萄糖代谢[11]。WANG 等[12]通过对来自 LifeLines-DEEP 队列（荷兰前瞻性人群队列）的 893 名人类研究参与者进行了宿主基因组、肠道微生物组（16S rRNA）、BMI 和血脂的系统分析，估计肠道微生物解释 4.5% 的 BMI 变化、6.0% 的 TG 和 4% 的高密度脂蛋白（HDL）变化。这些研究表明肠道微生物群是一个对人体代谢功能具有重要调节作用的因素，但明确其中是否存在因果关系及具体作用机制仍有挑战。

以往许多对肠道微生物群和 MetS 之间的研究是通过观察性研究方法进行病因的推断，但是这种方法容易受到年龄、饮食、生活方式等影响及其自身存在的其他局限性，如主观因素的干扰、样本量大、周期长等，这些因素限制了对于肠道微生物群与 MetS 因果关系的探索。而孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）是一种揭示因果关系的新型流行病学方法，在近年来迅速发展[13]。相较于队列研究等观察性研究，暴露在出生前就已经确定，较少受到混杂因素及反向因果关系的影响，因而能有效减少偏倚[13-14]。总的来说，MR 研究是利用自然界中随机分配的基因型对表型的影响，来推断表型对疾病的影响。基因组学技术的快速发展和许多大规模、多中心数据库的出现，为 MR 分析的广泛应用提供了便捷的条件。本研究为一项双向 MR 研究，以明确肠道菌群和 MetS 及组成部分之间的因果关系，以此对制定 MetS 的有效预防策略和积极治疗干预提供思路。

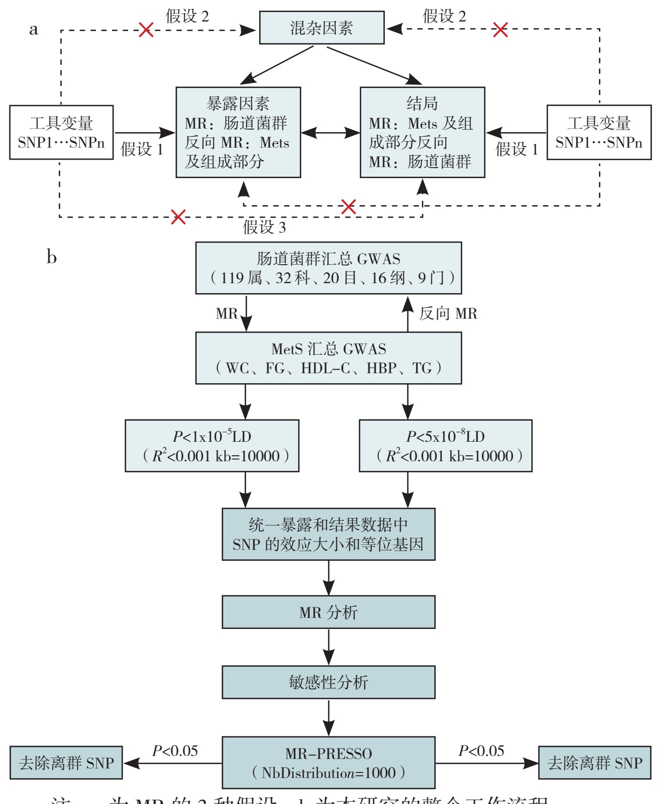
1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究设计为两样本双向 MR 研究，研究的简要流程如图 1 所示。为了确保 MR 分析顺利进行，MR 分析需要满足三大核心假设[15]：（1）关联性假设：工具变量与暴露因素之间存在强相关关系；（2）独立性假设：工具变量与影响“暴露－结局”关系的混杂因素相互独立；（3）排他性假设：遗传变异只能通过暴露因素影响结局发生，而不能通过其他途径对结局产生作用。

1.2 数据来源

从国际联盟 MiBioGen 数据库中选择了与人类肠道微生物群相关的全基因组关联研究（Genome Wide Association Study，GWAS）数据[16]。这是一个多种族大规模的 GWAS，包括来自美国、加拿大、以色列、韩



注：a 为 MR 的 3 种假设，b 为本研究的整个工作流程。

图 1 MR 分析流程

Figure 1 The workflow of MR

国、德国、丹麦、荷兰、比利时、瑞典、芬兰等 24 个队列的 18 340 名参与者，其中 72.3% 的人口是欧洲人。该数据库分析收集了 16S rRNA 基因测序图谱和基因分型数据，揭示了人类遗传变异与肠道微生物组之间的关联。设置 $P<10^{-5}$ 时共获得 211 个分类单元（131 属、35 科、20 目、16 纲、9 门），样本量为 14 587 个。由于 15 个细菌性状没有特定的种名（包括 3 科 12 属），从而排除，并选择了 196 个细菌性状进行分析。根据 WHO 对 MetS 的定义，纳入 MetS、WC、FG、HDL-C、HBP 和 TG 的全基因组关联分析的数据。MetS 的数据来自 CTG，共有 291 107 名参与者（59 677 例病例和 231 430 例对照）。MetS 组成部分的详细数据来自英国生物数据库（UK Biobank，UKB），参与者分别为 WC（n=462 166）、FG（n=58 074）、HDL-C（n=403 943）、HBP（n=463 010）和 TG（n=441 016），这些队列均是由欧洲血统人群组成。为了减少研究中种族不匹配的问题，本研究纳入分析的参与者多数是来自欧洲血统的个体。本研究中所使用的统计数据均是公开可获取的，所有原始研究获得了伦理批准，不需要获得新的伦理批准。

1.3 工具变量的选择

根据 MR 分析的三大核心假设，首先考虑到肠道微生物群遗传工具量少，本研究选择阈值为 $P<1\times10^{-5}$ 的单核苷酸多态性（Single Nucleotide Polymorphism，SNP）纳入分析。其次 SNP 之间必须相互独立，须去除连锁不平衡（Linkage Disequilibrium，LD）。LD 设置为剔除在 1 000 kb 的窗口内，R2>0.1 的 SNP，仅保留具有最低 P 值的 SNP。此外，通过查阅相关文献，确定肠道微生物群与 MetS 之间的潜在混杂因素：年龄、性别、受教育程度、吸烟状况、饮酒状况、身体活动、抑郁、低落情绪等。在确定有效的工具变量即工具变量与影响“暴露－结局”关系的混杂因素相互独立时，通过查询 PhenoScanner V2 评估与全基因组水平上与其他潜在的混杂性状相关的 SNP 并进行剔除。最后计算每个工具变量的 F 统计量。F 统计量反映了工具变量与肠道微生物群的关联强度，通常 F 值 >10 时工具变量被认为遗传工具变量有效[17-19]。如果使用弱工具变量会使得分析结果有偏倚。F 统计量的计算公式如下：

$F=R^2/1-R^2\times N-K-1/K$

$R^2=2\times\beta^2\times EAF\times(1-EAF)/2\times\beta^2\times EAF\times(1-EAF)+2\times SE^2\times N\times EAF\times(1-EAF)$

其中 N 代表数据样本量，β 代表 SNP 对暴露的效应量，SE 是 β 的标准误，EAF 是效应等位基因的频率。

1.4 MR 分析

主要通过逆方差加权（inverse-variance weighted，IVW）方法评估遗传预测的肠道微生物群与 MetS 及组成部分之间的因果关系，并且利用其他方法进行补充分析，包括 MR Egger 回归、加权中位数法（Weighted median，WME）、简单模式法（Simple mode，SM）、加权众数法（Weighted mode，WM）等。这些统计方法假设 MR 分析中包括的所有工具变量是有效的，也就是仅通过暴露来影响结局。

当 IVW 结果表明 $P<0.008$，且与 MR Egger、SM、WME 和 WM 方向相同时，即考虑为相对稳定的因果关联。当 $0.008<P<0.05$ 时被认为肠道微生物群与 MetS 及组成部分具有潜在关联。

1.5 敏感性分析

Cochrane's Q 检验用于评估与每个细菌属相关的 SNP 之间的异质性[20]。在存在异质性的情况下（$P<0.05$），使用随机效应 IVW 检验来提供更保守但稳健的估计。通过分析 MR Egger 截距项（Egger-intercept）计算肠道微生物群与 MetS 及组成部分 MR 分析的截距及 P 值来识别基因水平多效性带来的偏倚[21]。如果截距不偏离 0，则提示不存在水平多效性。本研究还应用了 MR-PRESSO 异常值检验计算出其多向性意义的 P 值的方法来评估在 MR 分析中逐一剔除单个 SNP 对于分析结果的影响，如果 global test p-value>0.05 则认为没有影响；相反的，如果 global test p-value<0.05 说明有纳入的工具变量中存在偏离的 SNP，需要去掉偏离的遗传工具对剩下的 SNP 重新进行 MR 分析，按此步骤重复进行直

到 MR-PRESSO 检验的 P 值不显著（$P>0.05$）为止[22]。

1.6 统计学分析

考虑到本研究中进行的大量测试，确定主要结果的统计显著性的标准设定为通过 Bonferroni 方法校正后 *P* 值 <0.008（0.05/6）的阈值。此外，本研究也进行了反向 MR 分析。在进行反向 MR 时由于筛选出较多 SNP（当 $P<1\times10^{-5}$），所以对于工具变量的筛选阈值设定为 $P<5\times10^{-8}$ 处的 SNP 纳入分析。LD 设置为剔除在 10000 kb 的窗口内，$R^2>0.001$ 的 SNP。反向 MR 中在选择工具变量时阈值的改变已经在 MR 研究中得到较多应用[23-25]。具体 MR 分析流程见图 1b。正向 MR 发现的有意义的菌群进行反向 MR。MR 分析在 R 4.3.1 版计算环境（http://www.r-project.org）中使用 TwoSampleMR 包进行。

2 结果

利用双向 MR 分析探讨了肠道微生物群与 MetS 及组成部分（WC、HBP、TG、HDL-C、FG）之间的因果关系。所有显著性结果见表 1、2。

2.1 正向 MR

2.1.1 肠道微生物群对 MetS 的因果关系：遗传预测的肠道微生物群与 MetS 及组成部分呈显著正相关。MR-Egger 回归截距没有偏离零，显示没有潜在的水平多效性存在（所有 p-Egger_intercept>0.05）。具体来说，参考 Bonferroni 校正后的 *P* 值，发现双歧杆菌（*OR*=0.96，95%*CI*=0.93~0.98，*P*=1.49E-03）与 MetS 有明显的负向因果关系。

在肠道微生物群中也发现几个细菌属与 MetS 呈正向因果关系。Wald ratio 统计结果提示伽马蛋白菌类（*class.Gammaproteobacteria*）（*OR*=1.09，95%*CI*=1.01~1.18，*P*=0.04）与 MetS 呈潜在正向关联。除此之外，肠杆菌属（*genus.Enterorhabdus*）（*OR*=1.03，95%*CI*=1.01~1.06，*P*=0.03）和阿利森菌属（*genus.Allisonella*）（*OR*=1.03，95%*CI*=1.01~1.05，*P*=0.04），这些肠道菌群均与 MetS 存在潜在关联关系。

2.1.2 肠道微生物群对 WC 的因果关系：在探索肠道微生物群与 WC 之间的遗传易感性时，发现了部分肠道菌群与 WC 之间存在明显的正向因果关系，如疟原菌纲（*OR*=1.02，95%*CI*=1.01~1.03，*P*=1.90E-03）、胃气单胞菌目（*OR*=1.02，95%*CI*=1.01~1.03，*P*=1.61E-03）、NB1n 目（*OR*=1.02，95%*CI*=1.01~1.03，*P*=2.00E-03）和哈利优杆菌属（*OR*=1.03，95%*CI*=1.01~1.04，*P*=6.97E-04）等。除此之外，巴氏菌属（*genus.Barnesiella*）（*OR*=1.02，95%*CI*=1.00~1.04，*P*=0.02）与 WC 呈潜在正关联。乳杆菌属（*genus.Lactobacillus*）（*OR*=0.99，95%*CI*=0.97~1.00，*P*=0.04）与 WC 呈潜在负向关联。如图 2 和 3 所示的散点图和留一图，显示上述菌群与 MetS 与 WC 之间存在明显的稳健的因果关系。

2.1.3 肠道微生物群对 HBP 的因果关系：IVW 估计表明奥尔森氏菌属（*genus.Olsenella*）（*OR*=1.01，95%*CI*=1.00~1.01，*P*=2.40E-03）对 HBP 有危险作用。但是 MR-Egger 与其他统计方法的结果方向相反，对此结果进行了剔除。部分其他菌群的 IVW 值也提示了肠道微生物群与 HBP 之间存在潜在关联，如产碱杆菌科（*family.Alcaligenaceae*）（*OR*=1.01，95%*CI*=1.00~1.01，*P*=0.04）、萱草科（*family.Veillonellaceae*）（*OR*=1.01，95%*CI*=1.00~1.01，*P*=0.04）和嗜酸性杆菌属（*genus.Eubacteriumfissicatenagroup*）（*OR*=1.01，95%*CI*=1.00~1.01，*P*=0.03）等。

2.1.4 肠道微生物群对 TG 的因果关系：MR 分析的结果不支持 Bonferroni 校正后（*P*<0.008）肠道微生物群与 TG 之间的因果关系。但是瘤球菌属（*genus.Ruminococcustorquesgroup*）（*OR*=0.98，95%*CI*=0.96~1.00，*P*=0.05）、多雷亚属（*genus.Dorea*）（*OR*=0.98，95%*CI*=0.96~1.00，*P*=0.03）和刍球菌属 UCG010（*genus. RuminococcaceaeUCG010*）（*OR*=0.95，95%*CI*=0.92~0.99，*P*=0.01）的 IVW 估计值显示与 TG 之间有潜在的保护性关系。

2.1.5 肠道微生物群对 HDL-C 的因果关系：IVW 估计结果表明瘤胃梭菌属（*genus.Ruminiclostridium9*）（*OR*=1.05，95%*CI*=1.02-1.07，*P*=2.60E-04）对 HDL-C 有明显的危险作用。但是 MR-Egger 与其方向相反，因果关系不稳健，对此结果进行了剔除。除此之外，瘤胃球菌科 UCG009 进行 MR-PRESSO Global test 检验时 *P*<0.001，去除离群值后重新进行 MR 分析，新的结果提示 IVW 方法得到的 *P* 值为 0.276，没有统计学意义，所以这个细菌属被剔除。除此之外，还有诸多肠道菌群与 HDL-C 呈潜在正相关关系，如柔膜菌纲（*class.Erysipelotrichia*）（*OR*=1.026，95%*CI*=1.003~1.049，*P*=0.028）、双歧杆菌科（*family.Bifidobacteriaceae*）（*OR*=1.022，95%*CI*=1.000~1.045，*P*=0.046）、双歧杆菌属（*genus.Bifidobacterium*）（*OR*=1.025，95%*CI*=1.001~1.050，*P*=0.039）、毛螺菌属 NK4A136group（*genus.LachnospiraceaeNK4A136group*）（*OR*=1.023，95%*CI*=1.006~1.040，*P*=0.008）、拟杆菌属（*genus.Parabacteroides*）（*OR*=1.030，95%*CI*=1.006~1.054，*P*=0.013）和刍球菌属 UCG010（*genus.RuminococcaceaeUCG010*）（*OR*=1.043，95%*CI*=1.008~1.079，*P*=0.015）等。其他菌群如奥尔森氏菌属（*OR*=0.985，95%*CI*=0.974~0.997，*P*=0.016）和肽球菌属（*genus.Peptococcus*）（*OR*=0.990，95%*CI*=0.979~1.000，*P*=0.047）与 HDL-C 存在潜在负相关关系。

2.1.6 肠道微生物群对 FG 的因果关系：按照 Bonferroni 校正 P 值，没有发现两者之间存在明显的因果关系证据。但是发现乳酸菌科（*family.Lactobacillaceae*）（*OR*=0.96，95%*CI*=0.93~1.00，*P*=0.03）、双歧杆菌属（*OR*=0.96，95%*CI*=0.93~1.00，*P*=0.02）和瘤球菌属（*genus.Ruminococcusgauvreauiigroup*）（*OR*=0.96，95%*CI*=0.93~1.00，*P*=0.05）与 FG 之间呈潜在保护性关系。双翅目属（*genus. Bilophila*）（*OR*=1.05，95%*CI*=1.00~1.09，*P*=0.05）、埃森贝氏菌属（*genus. Eisenbergiella*）（*OR*=1.02，95%*CI*=1.00~1.05，*P*=0.03）和伞菌属（*genus. Parasutterella*）（*OR*=1.04，95%*CI*=1.01~1.03，*P*=0.02）对 FG 呈潜在危险关系。

2.2 反向 MR 分析

反向 MR 结果表明，在正向 MR 分析中部分与 MetS 及组成部分有明显因果关系的菌群在反向 MR 分析中不支持存在因果关系，分析结果见表 2。

3 讨论

本研究使用 MiBioGen、CTG 和 UKB 等数据库的 GWAS 汇总统计数据对肠道菌群与 MetS、WC、FG、HDL-C、HBP 和 TG 等进行了双向 MR 分析。根据 IVW 结果显示，确定了几种与 MetS 及组成部分具有因果关系的肠道微生物群。该研究发现人体的核心菌属双歧杆菌的遗传相对丰度与 MetS 呈明显负向因果关系。疟原菌纲、胃气单胞菌目、NB1n 目和哈利优杆菌属与 WC 之间存在明显正向因果关系。除此之外，还有一些菌群与结局之间存在潜在关联。肠道微生物群对 MetS 的影响简单来说就是肠道微生态的失调即有益菌群的抑制和

表 1 肠道微生物群对 MetS 因果效应的 MR 估计值

Table 1 MR estimates for the causal effects of gut microbiota on metabolic syndrome

暴露	结局	方法	SNP（个）	*OR*（95%*CI*）	*P* 值	Q_pval	Egger_intercept	p-Egger_intercept
双歧杆菌目	MetS	MR Egger	8	0.89（0.79~1.01）	0.11			
		IVW	8	0.96（0.93~0.98）	1.49E-03	0.92	4.70E-03	0.28
		WME	8	0.96（0.92~0.99）	0.01			
		SM	8	0.96（0.91~1.01）	0.14			
		WM	8	0.96（0.91~1.01）	0.13			
双歧杆菌科	MetS	MR Egger	8	0.89（0.79~1.01）	0.11			
		IVW	8	0.96（0.93~0.98）	1.49E-03	0.92	4.70E-03	0.28
		WME	8	0.96（0.92~0.99）	0.01			
		SM	8	0.96（0.91~1.01）	0.14			
		WM	8	0.96（0.91~1.01）	0.13			
疟原菌纲	WC	MR Egger	10	1.02（0.98~1.05）	0.38			
		IVW	10	1.02（1.01~1.03）	1.90E-03	0.81	3.81E-04	0.85
		WME	10	1.02（1.00~1.04）	0.02			
		SM	10	1.01（0.99~1.04）	0.36			
		WM	10	1.01（0.99~1.04）	0.38			
胃气单胞菌目	WC	MR Egger	9	1.01（0.98~1.05）	0.53			
		IVW	9	1.02（1.01~1.03）	1.61E-03	0.88	1.08E-03	0.63
		WME	9	1.02（1.00~1.04）	0.02			
		SM	9	1.02（0.99~1.04）	0.18			
		WM	9	1.01（0.99~1.04）	0.28			
NB1n 目	WC	MR Egger	16	1.01（0.96~1.07）	0.62			
		IVW	16	1.02（1.01~1.03）	2.00E-03	0.42	-6.02E-04	0.87
		WME	16	1.02（1.01~1.03）	0.01			
		SM	16	1.02（1.00~1.04）	0.06			
		WM	16	1.02（1.00~1.04）	0.08			
哈利优杆菌属	WC	MR Egger	15	1.03（0.99~1.06）	0.13			
		IVW	15	1.03（1.01~1.04）	6.97E-04	0.43	-7.35E-05	0.96
		WME	15	1.03（1.01~1.05）	0.01			
		SM	15	1.04（1.00~1.08）	0.07			
		WM	15	1.04（1.01~1.07）	0.03			

注：MetS= 代谢综合征，WC= 腰围，IVW= 逆方差加权，WME= 加权中位数法，SM= 简单模式法，WM= 加权众数法。

表 2 MetS 对肠道微生物群因果效应的 MR 估计值
Table 2 MR estimates for the causal effects of metabolic syndrome on gut microbiota

暴露	结局	方法	SNP（个）	*OR*（95%*CI*）	*P* 值
MetS	双歧杆菌目	MR Egger	164	1.18（0.81~1.73）	0.39
		IVW	164	1.00（0.87~1.14）	0.97
		WME	164	0.97（0.81~1.18）	0.78
		SM	164	0.84（0.51~1.37）	0.48
		WM	164	0.90（0.65~1.25）	0.53
MetS	双歧杆菌科	MR Egger	164	1.18（0.81~1.73）	0.39
		IVW	164	1.00（0.87~1.14）	0.97
		WME	164	0.97（0.81`1.18）	0.78
		SM	164	0.84（0.51~1.37）	0.48
		WM	164	0.90（0.65~1.25）	0.53
WC	疟原菌纲	MR Egger	303	1.03（0.66~1.59）	0.90
		IVW	303	0.94（0.81~1.10）	0.46
		WME	303	0.78（0.60~1.02）	0.07
		SM	303	0.58（0.29~1.19）	0.14
		WM	303	0.73（0.45~1.19）	0.21
WC	胃气单胞菌目	MR Egger	303	1.03（0.66~1.59）	0.91
		IVW	303	0.95（0.81~1.10）	0.47
		WME	303	0.82（0.63~1.06）	0.13
		SM	303	0.63（0.29~1.38）	0.25
		WM	303	0.76（0.48~1.21）	0.25
WC	NB1n 目	MR Egger	303	0.68（0.42~1.08）	0.10
		IVW	303	0.90（0.77~1.06）	0.23
		WME	303	0.90（0.69~1.17）	0.41
		SM	303	0.81（0.35~1.92）	0.64
		WM	303	0.69（0.42~1.14）	0.15
WC	哈利优杆菌属	MR Egger	303	0.99（0.76~1.28）	0.94
		IVW	303	1.02（0.93~1.11）	0.73
		WME	303	1.02（0.88~1.18）	0.80
		SM	303	1.28（0.82~1.98）	0.28
		WM	303	0.83（0.61~1.11）	0.20

有害菌群的增殖。双歧杆菌是放线菌的一种，被广泛用作益生菌的有效成分。双歧杆菌在糖尿病等代谢性疾病中表现出保护作用[26-27]。该研究的结果与这些发现一致，表明放线菌门及其组成成分双歧杆菌科是 MetS 的保护因子，与 MetS 呈负相关。双歧杆菌属对人体健康具有生物屏障、营养作用、抗肿瘤、增强免疫、改善胃肠道功能、抗衰老等生理功能[16]。从机制上讲，双歧杆菌科参与短链脂肪酸的代谢。短链脂肪酸主要是人体结肠细菌代谢的主要终产物之一，主要包括乙酸、丙酸和丁酸，对宿主的生理有广泛影响[28]。疟原菌纲与 WC 之间存在正向因果关系，即该菌丰都增加会引起 WC 的增长。在相关文献中也表示在某些神经退行性疾病、胃肠道、肝脏、代谢和呼吸系统疾病的患者中，疟原菌纲的丰度趋于增加[29]。优杆菌属是革兰阳性细菌，属于真杆菌科，厚壁菌门。本研究也发现胃气单胞菌目与 WC 之间呈正向因果关系。有研究报道胃气单胞菌是产生吲哚的重要细菌，吲哚进一步促进了吲哚丙酸的合成，在胃肠道中吲哚丙酸具有抗炎和抑癌作用[30]。NB1n 属于柔膜菌（Mollicutes），既往研究在慢性胃炎患者中检测到，在健康个体中的丰度相对较低[31]。NB1n 也可能与胃十二指肠溃疡等呈正相关[32]。但是其与 WC 之间的确切关联研究仍较少。优杆菌属是肠道的核心菌属之一，在大部分人的肠道、口腔等广泛定植，对机体有营养代谢和维持肠道平衡有重要的作用[33-34]。优杆菌属的家族成员的许多菌种可以产生短链脂肪酸，尤其丁酸，在充当肠道上皮特殊营养和能量组分、保护肠道黏膜屏障、降低人体炎症水平和增强胃肠道运动功能等方面具有重要作用[35]。目前，优杆菌属与肥胖的关系仍然存在争议[36-38]。有研究表示优杆菌属和肥胖呈正相关[39-40]。与该研究结果一致，哈利优杆菌属丰度的增加与 WC 成正向因果关系。但是有其他研究报道了优杆菌属在肥胖人群肠道显著减少，这些研究限制了肥胖个体肠道微生物对复合碳水化合物的利用[41-43]。

多项小鼠试验也揭示了肠道菌群对代谢的影响作用。FEI 等[44]通过在病态肥胖的志愿者中分离出一种产生脂多糖内毒素的阴沟肠杆菌，将其定植到无菌 C57BL/6J 小鼠中，在高脂肪饮食下诱导出了小鼠肥胖和胰岛素抵抗表型，而在正常饮食的移植小鼠中则没有发生。值得注意的是在高脂肪饮食下的无菌对照小鼠没有表现出相同的疾病表型。其中的机制可能是在高脂饮食下肠杆菌产生的内毒素介导炎症反应从而引起肥胖的发生。对病态肥胖的志愿者进行全谷物、传统中草药、益生元等高纤维饮食一段时间后不仅体质量下降明显，而且其血糖和血压均有所改善，这也说明了高脂肪饮食对于肠道微生物群的显著影响，以及饮食结构导致肥胖的发生是通过肠道微生物来介导的。另外，ZHOU 等[45]通过对 4 只雄性 Zucker 糖尿病脂肪（ZDF）大鼠使用 16S rRNA 基因测序方法对大鼠的粪便样本进行检测，分析显示粪便微生物组的变化与年龄和疾病进展有关：在 8~15 周的阶段，大鼠的粪便微生物群以厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形菌门为主；虽然乳杆菌和苏黎世杆菌属是 8~10 周龄大鼠的优势属，但双歧杆菌、乳杆菌、瘤胃球菌和异杆菌是 15 周龄大鼠中较丰富的属；随机血糖与乳酸菌和苏黎世杆菌属呈负相关，与瘤胃球菌属和异杆菌属呈正相关。三甲胺 N- 氧化物（Trimethylamine N-oxide，TMAO）是一种由营养素前体（胆碱、磷脂酰胆碱和左旋肉碱）产生的血浆代谢物，在动物模型和人体中由肠道微生物产生，通过肠道微生物对胆碱、甜菜碱或其他三甲胺营养物质进行新陈代谢，

图 2　与 MetS 具有因果关系的肠道微生物散点图
Figure 2　Scatter plot for gut microbiota with a causal relationship to MetS

初步产生三甲胺，并通过门静脉循环输送到肝脏，在肝脏中被宿主肝脏黄素氧化酶 3 快速转化为 TMAO[28，46]。有多项研究证明，糖尿病受试者的 TMAO 水平显著高于非糖尿病受试者，TMAO 对于 2 型糖尿病和 MetS 有增加死亡风险的作用，主要是与较高心脏不良事件的发生有关，而与血糖的控制无关[47-48]。影响 MetS 的因素很多，肠道菌群作为影响因素中的一部分。除此之外，还有其他研究也证实了与 MetS 及其组成部分有因果关系的因素，如睡眠时间、抑郁、运动、饮食、吸烟饮酒的生活方式等[49-51]。这些因素影响 MetS 背后的机制可能都是通过肠道微生物群及代谢物而发挥作用。

肠道菌群作为最多样化的微生物群落，与宿主形成了共生关系，并深入参与调节宿主的基因表达、肠道屏障功能、营养、代谢以及免疫等功能[52]。肠道菌群作为“第二基因组”在维持人体健康的稳态中起着重要作用，特别是在代谢疾病的发展过程中[7]。肠道微生物群靶向治疗，如益生菌、益生元、合生元、粪便微生物群移植（Fecal microbial transplantation，FMT）、抗生素的应用措施可能是改善 MetS 的有效干预形式[53-54]。益生菌被定义为对人类生命健康有益的活的微生物，其作用主要是改善胃肠道健康、刺激免疫系统、抑制致病微生物生长、改善乳糖不耐受等降低其他各种疾病的风险。几项研究表明益生菌可以作为一种重要的膳食补充剂来减少糖尿病相关的葡萄糖代谢因子，其一定程度上对于糖尿病的血糖控制有较好的效果[54-55]。在随机对照实验中也证明益生菌的补充可以通过肠道菌群在减重、WC 等方面的显著作用[56-57]。FMT 既往也被称为供体粪便移植或粪便细菌治疗。一项研究在对患有 MetS 的男性受试者进行 FMT 后观察到异体 FMT 能够有效改善胰岛素抵抗问题，对葡萄糖代谢有显著有益影响，并增

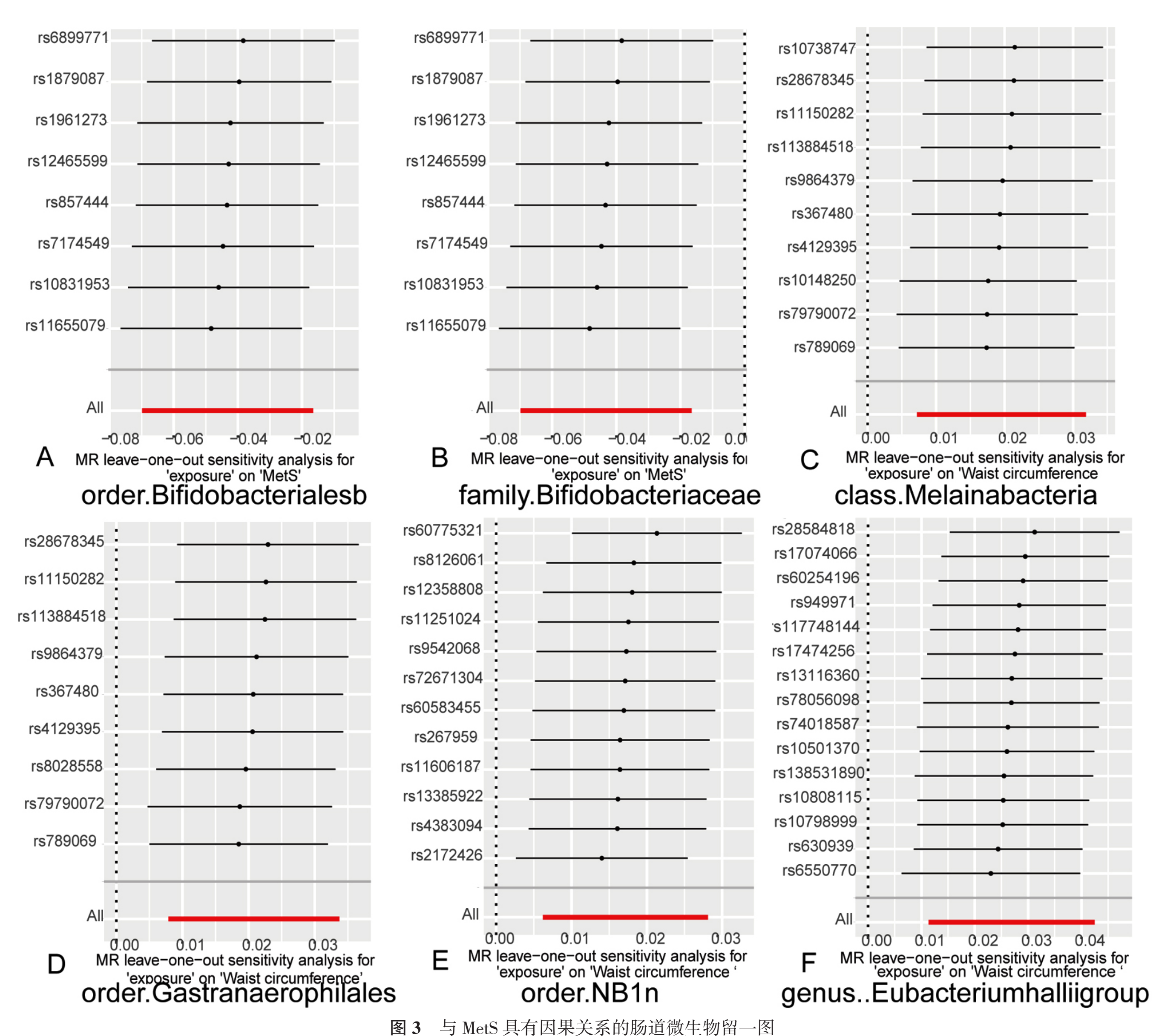


图 3 与 MetS 具有因果关系的肠道微生物留一图

Figure 3 Leave-one-out plot for gut microbiota with a causal relationship to MetS

加了肠道微生物多样性，包括产生丁酸盐的菌株明显增加[53]。丁酸盐是肠道菌群对不易消化的碳水化合物进行厌氧发酵的四碳短链脂肪酸[58]。丁酸盐可以通过基因表达和激素调控等方式来增强线粒体的活性，这样就可以预防代谢性内毒素血症的发生[59]。此外，其还可以激活肠道糖异生，从而引发一系列有益的代谢作用。但一些体外和体内研究表明，肠道短链脂肪酸产生过多导致能量积累增加，也可能产生不良反应从而使肥胖发生[60-61]。

生活方式的管理也是一种逆转或者减缓 MetS 发展的有效方式。减少久坐时间、经常散步或锻炼、增加低油低脂高纤维食物的摄入、停止吸烟饮酒的不良生活习惯是控制 MetS 发病率的有效方法。有研究表示肠道菌群对膳食纤维进行消化会产生短链不饱和脂肪酸，而低膳食纤维的摄入会使短链脂肪酸缺乏并与 T2DM 的发生有关[28, 62]。还有研究发现运动引起的肠道微生物群的变化与葡萄糖代谢与胰岛素敏感性的改善密切相关，具体表现为短链脂肪酸合成增加和支链氨基酸的分解代谢能力增强[51]。

该研究为研究肠道菌群与 MetS 及组成部分之间的关系和进一步为通过肠道菌群来改善 MetS 提供证据和思路。然而，该研究也有一些局限性[63-64]。首先，使用的 GWAS 汇总统计数据的参与者多数来自欧洲血统，而肠道微生物群的部分数据是由来自其他种族组成的数据集中获得的，使得研究结果可能有部分偏差，也使得研究结果不能很好地应用于其他人群。其次，人口分层的影响对 MR 分析统计效能的降低也不容忽视。关键的是对于 MetS 相关的复杂发病机制方面的研究中 MR 分

析还不成熟。值得注意的是MR分析必须满足的三大假设在实践中很难做到完全贴合，比如水平多效性、LD、遗传异质性、弱工具偏倚等问题的存在，使得MR分析的统计能力受到影响。虽然目前有一些针对这些局限性的解决方法，但只是部分地解决这些问题。

通过双向两样本MR有效推断肠道微生物群与MetS之间的因果关系，并且既往观察性研究中在实验动物中也有效地建立了两者之间的相关关系，但是发挥作用的菌群代谢物、发生的具体机制还是存在不确定性和争议，这需要在今后通过更多的临床研究来探索肠道微生物群对MetS的影响及其在MetS中预防和治疗的作用。

作者贡献：罗秀负责文章的构思与设计，制定文献检索策略、资料整理和撰写论文初稿，并对文章整体负责；麻钊丽、黄梦宇负责制定文献检索策略、资料的收集和整理。任茜提出研究方向，负责论文初稿的修改与审校，并对文章整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] HUANG Y L，ZHANG L F，WANG Z W，et al. The prevalence and characteristics of metabolic syndrome according to different definitions in China：a nationwide cross-sectional study，2012-2015［J］. BMC Public Health，2022，22（1）：1869. DOI：10.1186/s12889-022-14263-w.

[2] SAKLAYEN M G. The global epidemic of the metabolic syndrome［J］. Curr Hypertens Rep，2018，20（2）：12. DOI：10.1007/s11906-018-0812-z.

[3] LAN Y，MAI Z L，ZHOU S Y，et al. Prevalence of metabolic syndrome in China：an up-dated cross-sectional study［J］. PLoS One，2018，13（4）：e0196012. DOI：10.1371/journal.pone.0196012.

[4] DABKE K，HENDRICK G，DEVKOTA S. The gut microbiome and metabolic syndrome［J］. J Clin Invest，2019，129（10）：4050-4057. DOI：10.1172/JCI129194.

[5] TILG H，ADOLPH T E，TRAUNER M. Gut-liver axis：Pathophysiological concepts and clinical implications［J］. Cell Metab，2022，34（11）：1700-1718. DOI：10.1016/j.cmet.2022.09.017.

[6] TICINESI A，MILANI C，GUERRA A，et al. Understanding the gut-kidney axis in nephrolithiasis：an analysis of the gut microbiota composition and functionality of stone formers［J］. Gut，2018，67（12）：2097-2106. DOI：10.1136/gutjnl-2017-315734.

[7] FAN Y，PEDERSEN O. Gut microbiota in human metabolic health and disease［J］. Nat Rev Microbiol，2021，19（1）：55-71. DOI：10.1038/s41579-020-0433-9.

[8] PEDERSEN H K，FORSLUND S K，GUDMUNDSDOTTIR V，et al. A computational framework to integrate high-throughput '-omics' datasets for the identification of potential mechanistic links［J］. Nat Protoc，2018，13（12）：2781-2800. DOI：10.1038/s41596-018-0064-z.

[9] YANG T，SANTISTEBAN M M，RODRIGUEZ V，et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension［J］. Hypertension，2015，65（6）：1331-1340. DOI：10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315.

[10] MESLIER V，LAIOLA M，ROAGER H M，et al. Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake［J］. Gut，2020，69（7）：1258-1268. DOI：10.1136/gutjnl-2019-320438.

[11] FUJISAKA S，USSAR S，CLISH C，et al. Antibiotic effects on gut microbiota and metabolism are host dependent［J］. J Clin Invest，2016，126（12）：4430-4443. DOI：10.1172/JCI86674.

[12] WANG Z，KOONEN D，HOFKER M，et al. Gut microbiome and lipid metabolism：from associations to mechanisms［J］. Curr Opin Lipidol，2016，27（3）：216-224. DOI：10.1097/MOL.0000000000000308.

[13] YUAN S，CHEN J，RUAN X X，et al. Smoking，alcohol consumption，and 24 gastrointestinal diseases：Mendelian randomization analysis［J］. eLife，2023，12：e84051. DOI：10.7554/eLife.84051.

[14] SEKULA P，FABIOLA GRECO M，PATTARO C，et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data［J］. J Am Soc Nephrol，2016，27（11）：3253-3265. DOI：10.1681/ASN.2016010098.

[15] PAGONI P，DIMOU N L，MURPHY N，et al. Using Mendelian randomisation to assess causality in observational studies［J］. Evid Based Ment Health，2019，22（2）：67-71. DOI：10.1136/ebmental-2019-300085.

[16] KURILSHIKOV A，MEDINA-GOMEZ C，BACIGALUPE R，et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition［J］. Nat Genet，2021，53（2）：156-165. DOI：10.1038/s41588-020-00763-1.

[17] PALMER T M，LAWLOR D A，HARBORD R M，et al. Using multiple genetic variants as instrumental variables for modifiable risk factors［J］. Stat Methods Med Res，2012，21（3）：223-242. DOI：10.1177/0962280210394459.

[18] LEVIN M G，JUDY R，GILL D，et al. Genetics of height and risk of atrial fibrillation：a Mendelian randomization study［J］. PLoS Med，2020，17（10）：e1003288. DOI：10.1371/journal.pmed.1003288.

[19] GILL D，EFSTATHIADOU A，CAWOOD K，et al. Education protects against coronary heart disease and stroke independently of cognitive function：evidence from Mendelian randomization［J］. Int J Epidemiol，2019，48（5）：1468-1477. DOI：10.1093/ije/dyz200.

[20] LI P S，WANG H Y，GUO L，et al. Association between gut microbiota and preeclampsia-eclampsia：a two-sample Mendelian randomization study［J］. BMC Med，2022，20（1）：443. DOI：10.1186/s12916-022-02657-x.

[21] BURGESS S，THOMPSON S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method［J］. Eur J Epidemiol，2017，32（5）：377-389. DOI：10.1007/s10654-017-0255-x.

[22] VERBANCK M，CHEN C Y，NEALE B，et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from

Mendelian randomization between complex traits and diseases [J]. Nat Genet, 2018, 50 (5): 693–698. DOI: 10.1038/s41588-018-0099-7.

[23] HE L J, YU T T, ZHANG W, et al. Causal associations of obesity with Achilles tendinopathy: a two-sample Mendelian randomization study [J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 902142. DOI: 10.3389/fendo.2022.902142.

[24] SAVAGE J E, JANSEN P R, STRINGER S, et al. Genome-wide association meta-analysis in 269, 867 individuals identifies new genetic and functional links to intelligence [J]. Nat Genet, 2018, 50 (7): 912–919. DOI: 10.1038/s41588-018-0152-6.

[25] DONG S S, ZHANG K, GUO Y, et al. Phenome-wide investigation of the causal associations between childhood BMI and adult trait outcomes: a two-sample Mendelian randomization study [J]. Genome Med, 2021, 13 (1): 48. DOI: 10.1186/s13073-021-00865-3.

[26] BINDA C, LOPETUSO L R, RIZZATTI G, et al. Actinobacteria: a relevant minority for the maintenance of gut homeostasis [J]. Dig Liver Dis, 2018, 50(5): 421–428. DOI: 10.1016/j.dld.2018.02.012.

[27] KIJMANAWAT A, PANBURANA P, REUTRAKUL S, et al. Effects of probiotic supplements on insulin resistance in gestational diabetes mellitus: a double-blind randomized controlled trial [J]. J Diabetes Investig, 2019, 10 (1): 163–170. DOI: 10.1111/jdi.12863.

[28] EBRAHIMZADEH LEYLABADLO H, SANAIE S, SADEGHPOUR HERAVI F, et al. From role of gut microbiota to microbial-based therapies in type 2-diabetes [J]. Infect Genet Evol, 2020, 81: 104268. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104268.

[29] HU C L, RZYMSKI P. Non-photosynthetic melainabacteria (cyanobacteria) in human gut: characteristics and association with health [J]. Life, 2022, 12 (4): 476. DOI: 10.3390/life12040476.

[30] SHANG J Y, GUO H, LI J, et al. Exploring the mechanism of action of Sanzi formula in intervening colorectal adenoma by targeting intestinal flora and intestinal metabolism [J]. Front Microbiol, 2022, 13: 1001372. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1001372.

[31] NASCIMENTO ARAUJO C D, AMORIM A T, BARBOSA M S, et al. Evaluating the presence of Mycoplasma hyorhinis, Fusobacterium nucleatum, and Helicobacter pylori in biopsies of patients with gastric cancer[J]. Infect Agent Cancer, 2021, 16(1): 70. DOI: 10.1186/s13027-021-00410-2.

[32] ZHANG J, HU Y Q, WU L D, et al. Causal effect of gut microbiota on gastroduodenal ulcer: a two-sample Mendelian randomization study [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1322537. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1322537.

[33] ALMEIDA A, MITCHELL A L, BOLAND M, et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota [J]. Nature, 2019, 568 (7753): 499–504. DOI: 10.1038/s41586-019-0965-1.

[34] SHETTY S A, ZUFFA S, BUI T P N, et al. Reclassification of Eubacterium hallii as Anaerobutyricum hallii gen. nov., comb. nov., and description of Anaerobutyricum soehngenii sp. nov., a butyrate and propionate-producing bacterium from infant faeces [J]. Int J Syst Evol Microbiol, 2018, 68 (12): 3741–3746. DOI: 10.1099/ijsem.0.003041.

[35] MUKHERJEE A, LORDAN C, ROSS R P, et al. Gut microbes from the phylogenetically diverse genus Eubacterium and their various contributions to gut health[J]. Gut Microbes, 2020, 12(1): 1802866. DOI: 10.1080/19490976.2020.1802866.

[36] DE VOS W M, TILG H, VAN HUL M, et al. Gut microbiome and health: mechanistic insights [J]. Gut, 2022, 71 (5): 1020–1032. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326789.

[37] VERDAM F J, FUENTES S, DE JONGE C, et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity [J]. Obesity (Silver Spring), 2013, 21 (12): E607–E615. DOI: 10.1002/oby.20466.

[38] MUNUKKA E, WIKLUND P, PEKKALA S, et al. Women with and without metabolic disorder differ in their gut microbiota composition [J]. Obesity (Silver Spring), 2012, 20 (5): 1082–1087. DOI: 10.1038/oby.2012.8.

[39] SIMÕES C D, MAUKONEN J, KAPRIO J, et al. Habitual dietary intake is associated with stool microbiota composition in monozygotic twins [J]. J Nutr, 2013, 143 (4): 417–423. DOI: 10.3945/jn.112.166322.

[40] SEPP E, LÕIVUKENE K, JULGE K, et al. The association of gut microbiota with body weight and body mass index in preschool children of Estonia [J]. Microb Ecol Health Dis, 2013, 24. DOI: 10.3402/mehd.v24i0.19231.

[41] TURPIN W, ESPIN-GARCIA O, XU W, et al. Association of host genome with intestinal microbial composition in a large healthy cohort [J]. Nat Genet, 2016, 48 (11): 1413–1417. DOI: 10.1038/ng.3693.

[42] KOVATCHEVA-DATCHARY P, SHOAIE S, LEE S, et al. Simplified intestinal microbiota to study microbe-diet-host interactions in a mouse model [J]. Cell Rep, 2019, 26 (13): 3772–3783.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.02.090.

[43] DUNCAN S H, LOBLEY G E, HOLTROP G, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss [J]. Int J Obes, 2008, 32 (11): 1720–1724. DOI: 10.1038/ijo.2008.155.

[44] FEI N, ZHAO L P. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice [J]. ISME J, 2013, 7 (4): 880–884. DOI: 10.1038/ismej.2012.153.

[45] ZHOU W, XU H Y, ZHAN L B, et al. Dynamic development of fecal microbiome during the progression of diabetes mellitus in zucker diabetic fatty rats [J]. Front Microbiol, 2019, 10: 232. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00232.

[46] WANG Z N, TANG W H, BUFFA J A, et al. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide[J]. Eur Heart J, 2014, 35(14): 904–910. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu002.

[47] WILSON TANG W H, WANG Z N, LI X S, et al. Increased trimethylamine N-oxide portends high mortality risk independent of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Clin Chem, 2017, 63 (1): 297–306. DOI: 10.1373/clinchem.2016.263640.

[48] ZHUANG R L, GE X Y, HAN L, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine N-oxide and the risk of diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis [J]. Obes Rev, 2019, 20(6): 883-894. DOI: 10.1111/obr.12843.
[49] LIANG Y Y, CHEN J, PENG M G, et al. Association between sleep duration and metabolic syndrome: linear and nonlinear Mendelian randomization analyses[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 90. DOI: 10.1186/s12967-023-03920-2.
[50] ZHANG M, CHEN J, YIN Z Q, et al. The association between depression and metabolic syndrome and its components: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study [J]. Transl Psychiatry, 2021, 11(1): 633. DOI: 10.1038/s41398-021-01759-z.
[51] LIU Y, WANG Y, NI Y Q, et al. Gut microbiome fermentation determines the efficacy of exercise for diabetes prevention [J]. Cell Metab, 2020, 31(1): 77-91.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.11.001.
[52] LIU R X, HONG J, XU X Q, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention [J]. Nat Med, 2017, 23(7): 859-868. DOI: 10.1038/nm.4358.
[53] KOOTTE R S, LEVIN E, SALOJÄRVI J, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition [J]. Cell Metab, 2017, 26(4): 611-619.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.09.008.
[54] SUN J, BUYS N J. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials [J]. Br J Nutr, 2016, 115(7): 1167-1177. DOI: 10.1017/S0007114516000076.
[55] ZHANG Q Q, WU Y C, FEI X Q. Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Medicina (Kaunas), 2016, 52(1): 28-34. DOI: 10.1016/j.medici.2015.11.008.
[56] NICOLUCCI A C, HUME M P, MARTÍNEZ I, et al. Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity [J]. Gastroenterology, 2017, 153(3): 711-722. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.055.
[57] STANISLAWSKI M A, FRANK D N, BORENGASSER S J, et al. The gut microbiota during a behavioral weight loss intervention [J]. Nutrients, 2021, 13(9): 3248. DOI: 10.3390/nu13093248.
[58] SZENTIRMAI É, MILLICAN N S, MASSIE A R, et al. Butyrate, a metabolite of intestinal bacteria, enhances sleep [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 7035. DOI: 10.1038/s41598-019-43502-1.
[59] HARTSTRA A V, BOUTER K E, BÄCKHED F, et al. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2015, 38(1): 159-165. DOI: 10.2337/dc14-0769.
[60] SCHWIERTZ A, TARAS D, SCHÄFER K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects [J]. Obesity (Silver Spring), 2010, 18(1): 190-195. DOI: 10.1038/oby.2009.167.
[61] PENG L Y, HE Z J, CHEN W, et al. Effects of butyrate on intestinal barrier function in a Caco-2 cell monolayer model of intestinal barrier [J]. Pediatr Res, 2007, 61(1): 37-41. DOI: 10.1203/01.pdr.0000250014.92242.f3.
[62] DUVALLET C, GIBBONS S M, GURRY T, et al. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses [J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1784. DOI: 10.1038/s41467-017-01973-8. GALA H, TOMLINSON I. The use of Mendelian randomisation to identify causal cancer risk factors: promise and limitations [J]. J Pathol, 2020, 250(5): 541-554. DOI: 10.1002/path.5421.
[63] ZHENG J, BAIRD D, BORGES M C, et al. Recent developments in Mendelian randomization studies [J]. Curr Epidemiol Rep, 2017, 4(4): 330-345. DOI: 10.1007/s40471-017-0128-6.

（收稿日期：2024-07-01；修回日期：2024-10-10）
（本文编辑：贾萌萌）